

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20201547

· 综述 ·

## 基于抗氧化机制的中药及其化学成分在骨质疏松中的应用

赖立勇<sup>1</sup>, 徐圣焱<sup>2</sup>, 夏天爽<sup>2</sup>, 蒋益萍<sup>2</sup>, 辛海量<sup>2\*</sup>

1. 海军军医大学(第二军医大学)中医系, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)药学系生药学教研室, 上海 200433

**[摘要]** 目前, 氧化应激在骨质疏松发病中的地位日益突出。研究发现高水平的活性氧及相关氧化产物的蓄积可打破骨代谢平衡, 造成骨质疏松症的发生。近年来, 中药及其化学成分通过改善氧化应激防治骨质疏松的研究日益增多, 并取得较多进展。本文在对氧化应激与骨质疏松症关系进行总结的基础上, 对常见中药及其抗氧化化学成分如黄酮类、多酚类、皂苷类等经由抗氧化应激机制防治骨质疏松症的研究做出简要综述, 以期为临床应用、新药研发等提供借鉴。

**[关键词]** 氧化性应激; 骨质疏松; 中药; 化学成分; 抗氧化剂

**[中图分类号]** R 681.4; R 28 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)08-0943-08

### Application of Chinese materia medica and chemical constituents in osteoporosis based on antioxidant mechanism

LAI Li-yong<sup>1</sup>, XU Sheng-yan<sup>2</sup>, XIA Tian-shuang<sup>2</sup>, JIANG Yi-ping<sup>2</sup>, XIN Hai-liang<sup>2\*</sup>

1. School of Traditional Chinese Medicine, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** At present, oxidative stress plays an increasingly prominent role in the pathogenesis of osteoporosis. It has been found that the accumulation of high levels of reactive oxygen species and related oxidation products can break the balance of bone metabolism and lead to osteoporosis. In recent years, researches of Chinese materia medica and its chemical constituents in preventing and treating osteoporosis by alleviating oxidative stress are growing, and some achievements have been obtained. In this paper, the pathogenesis of osteoporosis mediated by oxidative stress was briefly reviewed by referring to relevant literatures, the researches and applications of Chinese materia medica and its antioxidant chemicals, such as flavonoids, polyphenols and saponins on osteoporosis were also introduced, and it may provide reference for the clinical application and research and development of new drug.

**[Key words]** oxidative stress; osteoporosis; Chinese materia medica; chemical constituents; antioxidants

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(8): 943-950]

氧化应激(oxidative stress, OS)是一种体内氧化与抗氧化作用失衡状态, 是导致衰老和疾病的重要因素, 此时中性粒细胞发生炎性浸润、蛋白酶分泌增加, 产生大量氧化中间产物。当机体不足以抵御过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)造成的氧化损伤时可产生OS, 并引发一系列免疫及代谢疾病, 如高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等<sup>[1]</sup>。近年来, 诸多研究表明OS与骨质疏松症关

系密切, 大量具有抗氧化、抗骨质疏松作用的中药及化学成分应用前景广阔。本文简要综述了经由抗OS机制防治骨质疏松症的中药及其有效成分, 以期为临床应用、新药研发等提供借鉴。

### 1 OS在骨质疏松症发病中的地位

传统认为雌激素缺乏是骨质疏松症发病的主要机制, 但这并不能很好地解释老年男性骨质疏松

[收稿日期] 2020-12-31 [接受日期] 2021-11-09

[基金项目] 国家自然科学基金(82174079, U1603283, 82004015), 上海市科学技术委员会生物医药领域科技支撑项目(21S21902600)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82174079, U1603283, 82004015) and Supporting Project of Biomedical Field of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (21S21902600)。

[作者简介] 赖立勇, 博士生。E-mail: 17301785074@163.com

\*通信作者( Corresponding author ). Tel: 021-81871309, E-mail: hailiangxin@163.com

症、继发性骨质疏松症(关联于糖尿病、内分泌紊乱、炎症、糖皮质激素等)的发生,而且激素调控治疗并不能达到理想效果,故需要更加全面深刻认识骨质疏松症的发病机制。而OS在骨质疏松症发病中的地位日益突出,大量临床观察发现,无论是老年性骨质疏松、绝经后骨质疏松还是继发性骨质疏松均显示出与OS的关联。我们的研究表明,去卵巢(ovariectomized, OVX)模拟绝经后骨质疏松小鼠、D-半乳糖(D-galactose, D-gal)致老年性骨质疏松小鼠及糖皮质激素致继发性骨质疏松小鼠等均表现出不同程度的氧化损伤<sup>[2-4]</sup>。此外,我们首次以APP/PS1双转基因小鼠为模型,发现过量 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )聚集与ROS生成的双向关联使机体处于A $\beta$ 偶联氧化损伤状态,据此我们提出A $\beta$ 偶联氧化损伤新机制,受到广泛关注<sup>[5]</sup>。总之,OS在骨质疏松症发病中占据重要地位,深入探索其信号通路,发现可能的药物作用靶点,有助于更准确地把握临床治疗及新药研发方向等。

在骨代谢过程中,当骨形成与骨吸收之间的平衡被打破,骨吸收大于骨形成时易诱发骨质疏松症。骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cell, BMSC)和成骨细胞均参与骨形成,前者主要分化为成骨细胞或脂肪细胞,后者主要通过增殖、分化及矿化形成骨细胞,多条信号通路可影响它们的功能且与OS密切相关。Wnt/ $\beta$ -catenin/T细胞因子(T cell factor, TCF)通路可促进BMSC和成骨细胞中锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD; 又称SOD2)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等抗氧化酶的生成,也能够调控骨形成相关基因Runt相关转录因子2(Runt-related transcription factor 2, Runx2)及锌指结构Osterix的表达,抑制OS引起的脂肪形成相关转录因子增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP)和过氧化物酶增殖活化受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )的表达<sup>[6]</sup>,从而促进BMSC增殖并定向分化为成骨细胞。叉形头转录因子O亚型家族(forkhead box-containing protein O subfamily, FoxO)中, FoxO1主导的信号通路主要通过调节DNA修复基因Gadd45、细胞周期调节基因cyclin D1、cyclin D2的表达而促进成骨细胞

增殖<sup>[7]</sup>。过量ROS可造成成骨细胞结构和功能破坏,也可提高PPAR $\gamma$ 表达水平,激活蛋白酶体降解 $\beta$ -catenin,抑制BMSC向成骨细胞定向分化;另外,还可使FoxO与Wnt通路竞争性地结合 $\beta$ -catenin,将细胞内有限的 $\beta$ -catenin向FoxO转录<sup>[8]</sup>,抑制成骨细胞的增殖及分化。总之,OS可通过多途径抑制BMSC、成骨细胞的功能,并诱导细胞凋亡,进而减缓骨形成进程。

破骨细胞在骨重建中主要参与骨吸收,其可向细胞外分泌盐酸和溶解酶,使周围骨组织破坏溶解。破骨细胞本身富含线粒体,可产生大量ROS参与OS。现有研究表明,RANKL/RANK/OPG是破骨细胞分化成熟的重要通路,该信号通路包含以下几个方面: NF- $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL)由成骨细胞产生分泌,与破骨前体细胞的受体NF- $\kappa$ B受体活化因子(receptor activator of NF- $\kappa$ B, RANK)结合后可促进破骨细胞分化成熟,护骨因子(osteoprotegerin, OPG)则位于成骨细胞表面,可与RANKL结合而抑制破骨细胞分化成熟<sup>[9]</sup>。巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)与受体c-Fos结合激活的相应信号通路在破骨细胞分化中也起到关键作用<sup>[10]</sup>。在过量ROS刺激下, M-CSF和RANKL的表达增加,使RANKL/OPG比值上升,进而促进破骨细胞的分化。另外,过量ROS还可导致成骨细胞分化减少,从而抑制OPG的表达,也使得RANKL/OPG比值升高<sup>[11]</sup>,可间接促进破骨细胞的分化成熟。因此,OS不仅促进破骨细胞分化、加速骨吸收,还能打破骨形成与骨吸收的平衡,使得骨吸收大于骨形成,诱发骨质疏松症。总之,OS广泛参与多种类型骨质疏松症的病理生理过程,通过多途径多靶点影响骨代谢(图1),基于抗氧化机制的抗骨质疏松中药及化学成分值得关注。

## 2 通过抗氧化途径发挥抗骨质疏松作用的中药及其化学成分

### 2.1 中药

2.1.1 啤酒花 啤酒花为桑科植物啤酒花(*Humulus lupulus* L.)的干燥雌性花序,味苦,性微凉,归肝、胃经,能健胃消食、利尿安神、抗痨消炎,是新疆特色资源植物。Kondo<sup>[12]</sup>发现啤酒花添加酿

造的啤酒可抑制 OVX 大鼠股骨丢失, 而在单用酒精或不加啤酒花酿造的啤酒中均没有呈现抑制作用, 表明啤酒中抗骨质疏松的活性成分来自啤酒花。近年来, 我们持续进行啤酒花抗骨质疏松物质基础、作用机制等研究, 发现啤酒花总提取物可提高 OVX 小鼠血清雌二醇水平, 改善骨骼结构, 增强骨密度 (bone mineral density, BMD), 并能调节碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase,

TRAP)、骨钙蛋白 (osteocalcin, OCN) 和脱氧吡啶啉 (deoxypyridinoline, DPD) 的水平, 防止骨质流失<sup>[2]</sup>。在细胞模型中, 啤酒花总提取物可促进 A $\beta_{1-42}$  寡聚体损伤的成骨细胞增殖、提高 ALP 活性, 并促进骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 和 I 型胶原蛋白 (type I collagen, Col I) 的表达, 降低细胞内 ROS 水平和凋亡率, 其机制与激活 FoxO1 和核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 信号通路发挥抗氧化作用有关<sup>[13]</sup>。

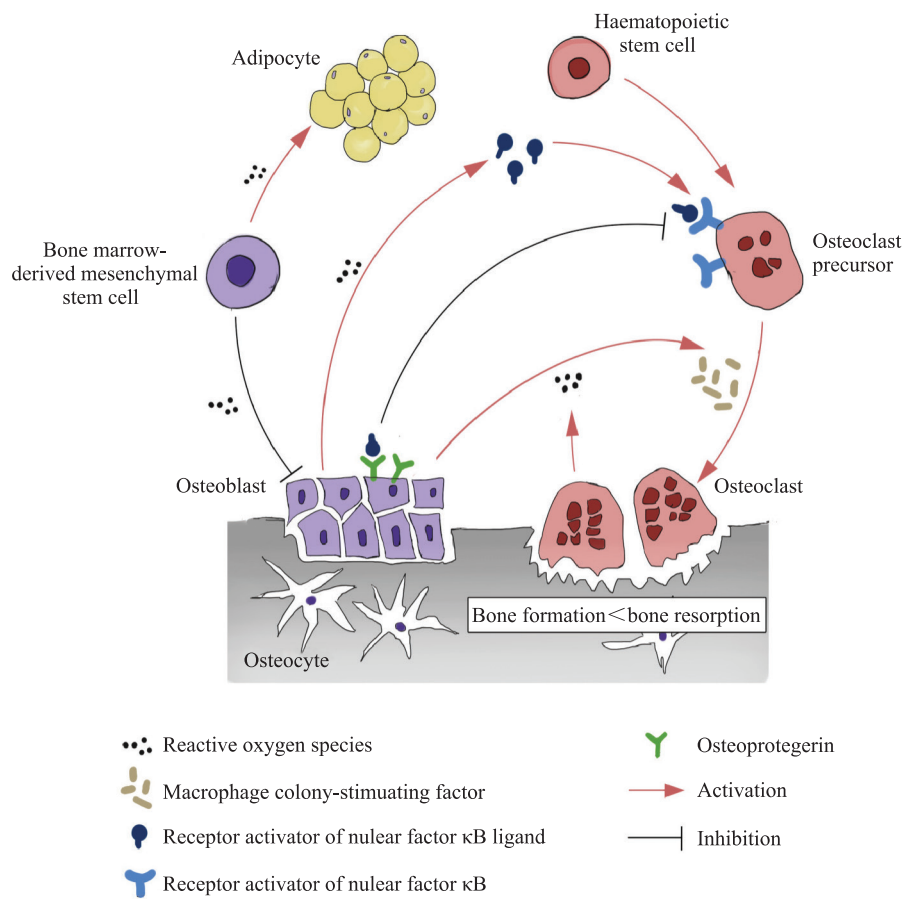


图 1 OS 与骨代谢

Fig 1 Relationship between oxidative stress (OS) and bone metabolism

啤酒花的主要抗氧化成分是以黄腐酚为代表的黄酮类成分和以苦味酸类为代表的树脂类成分。我们发现, 黄腐酚在提高 OVX 小鼠雌激素水平、降低高骨转换率的同时, 能改善骨小梁微环境、增强 BMD<sup>[14]</sup>, 还能以自噬的方式降低 APP/PS1 小鼠体内 A $\beta$  沉积水平<sup>[5]</sup>, 兼具改善记忆损伤效果。黄腐酚还能够以剂量依赖的方式降低 A $\beta_{1-42}$  寡聚体处理的成骨细胞内 ROS 的水平, 其机制可能是通过激活 Nrf2 通路上调其下游基因血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1)、NAD(P)H: 醌氧化还

原酶 1 [NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1] 和 SOD2 的表达, 发挥抗氧化作用。此外, 啤酒花所含主要苦味酸类成分蛇麻酮和葎草酮也具有抗氧化性, 两者均有促进成骨细胞骨形成、抑制破骨细胞骨吸收的作用<sup>[15]</sup>, 具有较好的开发应用前景。

2.1.2 海马、海龙 海马为海龙科动物线纹海马 [Hippocampus (H.) kelloggi Jordan et Snyder]、刺海马 (H. histrix Kaup)、大海马 (H. kuda Bleeker)、三斑海马 (H. trimaculatus Leach) 或小海马 (海蛆) (H. japonicus Kaup) 的干燥体。海龙为海龙科动



物刁海龙 [*Solenognathus hardwickii* (Gray)]、拟海龙 [*Syngnathoides biaculeatus* (Bloch)] 或尖海龙 (*Syngnathus acus* Linnaeus) 的干燥体。两者皆味甘、咸,性温,归肝、肾经,均能温肾壮阳、散结消肿。海马、海龙为海洋特色动物药,均有抗氧化活性,根据中医“肾主骨生髓”理论,治疗骨质疏松症具有优势,可有效改善骨质疏松动物模型的 BMD<sup>[16]</sup>。海马总提取物可通过促进成骨细胞骨形成,抑制破骨细胞骨吸收而发挥抗骨质疏松作用。从海龙中分离的活性肽可通过 NF- $\kappa$ B 途径促进人成骨细胞 MG-63 的分化及矿化<sup>[17]</sup>,此外,海马、海龙作为滋补品常被制成保健药酒,根据东园家酒祖传秘方研究制成的复方海马酒富含多种氨基酸、锌、硒、锗等微量元素,能保护人体细胞免受氧化损伤。我们也发明了一种含有海龙、淫羊藿等成分的中药制剂,可促进成骨细胞骨形成,抑制破骨细胞骨吸收,对绝经后骨质疏松具有明显的防治作用<sup>[18]</sup>。

2.1.3 巴戟天 巴戟天为茜草科植物巴戟天 (*Morinda officinalis* How) 的干燥根,味甘、辛,性微温,归肾、肝经,能补肾阳、强筋骨、祛风湿。巴戟天的强筋骨功效早在《神农本草经》中就有记载,是传统的、临床常用的抗骨质疏松中药。有关巴戟天抗骨质疏松的研究也颇多,如其能有效抑制 OVX 骨质疏松模型大鼠、糖皮质激素致骨质疏松模型大鼠的骨丢失<sup>[19-20]</sup>。近年来,巴戟天因能较好地清除 ROS、降低小鼠体内 OS 状态,其抗氧化活性被发现,其主要抗氧化成分源自多糖、寡糖及酚类化合物等。巴戟天通过抗氧化发挥抗骨质疏松的作用可能与其激活 NF- $\kappa$ B 信号、抑制骨吸收有关<sup>[21]</sup>。单味巴戟天即有良好的抗氧化、抗骨质疏松作用,以其为君药组成的复方具备更佳的药理作用,如我们研究的中药名方巴戟天丸(《古今医统》)不仅可改善 D-gal 诱导的老年性骨质疏松大鼠的骨质疏松,还能改善大鼠的记忆损伤,兼具延缓衰老与抗骨质疏松的功能<sup>[3]</sup>。

2.1.4 桑叶 桑叶为桑科植物桑 (*Morus alba* L.) 的干燥叶,味甘、苦,性寒,归肺、肝经,能疏散风热、清肺润燥、清肝明目。多酚类、黄酮类是桑叶主要抗氧化活性成分,均能有效清除 ROS<sup>[22]</sup>。桑叶水提液可降低糖尿病骨质疏松大鼠空腹血糖,改善糖耐量,提高血清 SOD 活性,同时降低血清丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、总抗氧化

物、DNA 氧化损伤生物标志物 8-羟基-2-脱氧鸟苷、晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end product, AGE) 含量,缓解氧化损伤,增强骨质疏松大鼠的骨强度、改善骨微结构,防治骨质疏松<sup>[23]</sup>。此外,桑叶、虎杖的混合提取物可降低 OVX 大鼠 OS 水平,减少破骨细胞生成,同时增加骨皮质厚度,改善血清钙、OCN 及 ALP 水平,促进成骨细胞生成,具有促进骨形成和抑制骨吸收的双重作用<sup>[24]</sup>。

2.1.5 黄芪 黄芪为豆科植物蒙古黄芪 [*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao] 或膜荚黄芪 [*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge.] 的干燥根,味甘,性微温,归肺、脾经,能补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、行滞通痹、托毒排脓、敛疮生肌。其主要的抗氧化活性成分为黄芪甲苷、黄芪多糖等。黄芪水提液和黄芪甲苷均可提高 OVX 大鼠体内抗氧化酶活性、降低体内 MDA 水平,其中黄芪甲苷对提高腰椎、股骨的 BMD 和胫骨强度作用尤为明显<sup>[25]</sup>。此外,黄芪多糖可恢复线粒体功能障碍和 OS 引起的形态学改变,其机制为通过调节沉默信息调节蛋白 1 (silent information regulator 1, Sirt1) 途径抗氧化损伤,进而防止骨丢失<sup>[26]</sup>。章细华和朱成童<sup>[27]</sup>在临床对照试验中发现,由黄芪、补骨脂、骨碎补、菟丝子、狗脊、川续断、川芎、鸡血藤和葛根等组成的益肾健骨汤可改善老年性骨质疏松的肾虚证候评分及腰痛评分。

2.1.6 骨碎补 骨碎补为水龙骨科植物槲蕨 [*Drynaria fortunei* (Kunze) J. Sm.] 的干燥根茎,味苦,性温,归肝、肾经,能疗伤止痛、补肾强骨,外用能消风祛斑。其总提物不仅能通过调节氧化抗氧化平衡改善糖皮质激素诱导的大鼠骨质疏松,而且能促进骨质疏松性骨折大鼠的骨愈合,提高骨强度及 BMD,用于治疗骨质疏松性骨折<sup>[28]</sup>。黄酮类是骨碎补主要的抗氧化活性成分,骨碎补总黄酮可增加 OVX 大鼠的 BMD、减少骨矿物质流失、提高抗氧化能力,对骨质疏松的防治具有潜力<sup>[29]</sup>。含有中药骨碎补、续断、杜仲的组方常被用于治疗骨质疏松及骨折,所含活性成分有效抑制了小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 中 TRAP 的活性,并减少了骨吸收相关基因的表达,从而防止骨丢失<sup>[30]</sup>。

2.1.7 其他 清热解毒中药鱼腥草可有效改善

OVX小鼠胫骨形态计量学静态参数与股骨生物力学,提高血清SOD活性,抗氧化活性强,对炎症性的骨质疏松尤为有效<sup>[31]</sup>。丹参及其有效成分可激活PI3K/Akt及糖尿病并发症中的AGE/晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end product, RAGE)等通路,通过多途径、多靶标抑制OS<sup>[32]</sup>,具有防治糖尿病性骨质疏松的作用。具有补肾作用的枸杞子、补骨脂均展现出对成骨细胞的保护功效,以多途径多靶点发挥抗骨质疏松的作用<sup>[33-34]</sup>。人参可以改善老年大鼠BMD降低情况,具有治疗老年性骨质疏松的潜力<sup>[35]</sup>。独活可激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路促进骨形成,治疗OVX大鼠的骨质疏松<sup>[36]</sup>。由人参、独活等中药组成的独活寄生汤对骨质疏松症腰背痛具有显著疗效<sup>[37]</sup>。

## 2.2 化学成分

**2.2.1 黄酮类** 植物黄酮可通过多途径、多靶点参与骨代谢调控,具有确切的防治骨质疏松症作用。我们发现淫羊藿苷可降低铁超载小鼠的血清铁、磷及TRAP-5b含量,降低肝组织中MDA含量,增加血清OCN水平,通过抗氧化调控骨代谢,改善骨组织微结构和生物力学性能,减少骨丢失<sup>[38]</sup>。淫羊藿苷也能抑制铁超载所致的线粒体ROS生成,从而减轻BMSC增殖、分化的抑制<sup>[39]</sup>。仙茅苷可促进H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>致氧化损伤的成骨细胞增殖,上调总蛋白中FoxO1a、SOD和OPG的表达并下调RANKL的表达,提高FoxO1a蛋白在细胞核与细胞质中表达量的比值,减轻成骨细胞的氧化损伤<sup>[40]</sup>。研究显示淫羊藿苷与仙茅苷具有协同抗氧化作用,且两者配伍呈相加作用<sup>[41]</sup>。其他黄酮类成分如大豆异黄酮可提高OVX大鼠血液、肝、肾、脾中的SOD活性、降低MDA含量和体内外的ROS活性,减轻血液和组织氧化损伤,从而降低骨质疏松症的发生风险<sup>[42]</sup>。姜黄素为从姜科植物姜黄、莪术或郁金香中提取的黄酮类成分,可通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路减轻H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的脂肪间充质干细胞OS状态,从而促进BMSC的成骨分化,促进骨形成。

**2.2.2 多酚类** 植物多酚可通过清除体内的氧自由基防治骨质疏松症,具有良好的开发前景。天然抗氧化剂白藜芦醇可逆转铁超载致骨丢失小鼠骨组织中Runx2、OCN和Col I的减少,并上调FoxO1的表达,维持小鼠体内抗氧化/氧化平衡,也可通过激活成骨细胞的自噬功能降低OS水平,抑制H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

对成骨细胞的氧化损伤<sup>[43]</sup>。茶多酚可有效防止骨质流失,在一项针对164名妇女4年以上的前瞻性研究中,非饮茶者的股骨BMD平均降低4.0%,远高于饮茶者(1.6%),其作用机制可能是茶多酚抑制了基质金属蛋白酶的表达,降低了RANKL诱导的NF- $\kappa$ B水平,从而抑制了破骨细胞的形成和分化,抑制了骨吸收<sup>[44]</sup>。同时,茶多酚可保护骨形成,防止OS状态下大鼠成骨细胞活力及形态的损伤<sup>[45]</sup>。苹果多酚的生理活性为茶多酚的100倍以上,可有效改善炎症损伤OVX大鼠的BMD,并抑制大鼠尿液DPD水平,对炎症继发性骨质疏松症有改善效果<sup>[46]</sup>。其他多酚类成分,如干李子多酚具有调节降低RANKL的作用,其无论在正常条件、炎症还是OS条件下均可抑制转录因子和活化T细胞核因子1(nuclear factor of activated T cell 1, NFATc1)的表达,减少破骨细胞分化,抑制骨吸收<sup>[47]</sup>。蓝莓多酚在体内外均可调节成骨细胞和破骨细胞之间的平衡,具有防治骨质疏松症的潜力<sup>[48]</sup>。

**2.2.3 皂苷类** 大多皂苷类成分因其明显的抗氧化作用而受到关注,有良好的开发应用前景。其中黄芪甲苷可诱导SOD和CAT基因的mRNA表达,增加SOD和CAT在线虫中的活性<sup>[49]</sup>,延长自然衰老线虫的寿命,表明其可通过抗氧化减缓衰老的进程。黄芪甲苷还可降低OVX大鼠骨组织中p-p66<sup>shc</sup>/p66<sup>shc</sup>水平、促进 $\beta$ -catenin和Wnt2蛋白的表达、抑制FoxO3a蛋白表达<sup>[26]</sup>,表明其可通过抗氧化途径发挥抗骨质疏松作用。川续断皂苷可促进大鼠成骨细胞的增殖、分化,上调成骨细胞中OPG/RANKL比值,抑制破骨细胞的分化,展现出骨保护作用<sup>[50]</sup>。川续断皂苷VI可促进OVX大鼠中分离的BMSC增殖、增强ALP活性和钙化结节形成,并增加OCN、Col I和Runx2的表达;且在PI3K抑制剂LY294002作用下这些骨形成效应被抑制,川续断皂苷VI诱导p-AKT水平下降,证明川续断皂苷可作用于PI3K/AKT信号通路从而促进骨形成<sup>[51]</sup>。人参皂苷可通过调节Nrf2/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)信号通路从而发挥抗氧化作用<sup>[52]</sup>,其中人参皂苷Rg3能够提高糖皮质激素致骨质疏松大鼠的BMD、骨矿密度,改善骨小梁参数;增加成骨细胞数量、降低破骨细胞数量<sup>[53]</sup>,表明人参皂苷Rg3有防治骨丢失的作用。其他皂苷类如绞股蓝皂苷可促进H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱

导 OS 大鼠成骨细胞的增殖,提高 ALP 活性,促进骨结节生成,对氧化损伤的成骨细胞有保护作用<sup>[54]</sup>。

**2.2.4 多糖类** 多糖可通过清除氧自由基、增强抗氧化酶活性发挥抗氧化作用。其中枸杞多糖和黄精多糖作用效果相似,在使用了枸杞多糖和黄精多糖的实验动物体内均可观察到 MDA 含量的降低,在使用过这 2 种多糖的 OVX 大鼠中, BMD 均得到有效改善,两者的抗氧化和抗骨质疏松机制都与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活从而增加 BMSC 的成骨活性有关<sup>[55]</sup>。此外,相对分子质量为 30 000~50 000 的枸杞多糖具有最佳的氧自由基清除能力<sup>[56]</sup>。黄精多糖可降低 OVX 大鼠体内 TRAP 和 TNF- $\alpha$  水平,防止骨质流失,对炎症继发性骨质疏松症的防治具有参考意义<sup>[57]</sup>。其他多糖类成分如锁阳多糖可逆转 OVX 大鼠腰椎和股骨 BMD 的降低,改善胫骨强度,并能通过增强 OPG 蛋白表达、降低 RANKL 蛋白表达而升高 OPG/RANKL 比值,发挥抗骨质疏松作用<sup>[58]</sup>。

### 3 小 结

目前,对于骨质疏松症的治疗多以调控激素、营养、物理、免疫、遗传等因素异常为主,在此基础上研发的药物存在成本高、疗效差、不良反应大等弊端。因此,新药创制时需对骨质疏松症发生机制具备更深刻、更全面的认识。OS 与骨质疏松症密切相关,涉及信号通路多,复杂性强,更兼与衰老的密切关联,OS 的全面作用机制仍是今后研究的重点之一。尽管已对部分中药及其活性成分进行了抗氧化、抗骨质疏松研究,但覆盖面仍不广,深度仍不够,应在扩大研究面的同时,聚焦新发现持续推进,取得新进展。

抗骨质疏松药物通常需要长期用药,由于某些中药兼具药用和食用价值,制成具有药食两用的新剂型并长期食用可克服传统药物的弊端,符合大健康理念,易被大众接受。目前,啤酒花相关产品美国西楚(Citra)、捷克萨兹(Saaz)的啤酒花颗粒及澳大利亚澳萃维(Nature's Way)啤酒花胶囊、芬兰麦诺美(Menomax)啤酒花浓缩片等均已上市,此亦可为抗氧化中药研究着力点之一。

### [参考文献]

[1] 云博,吴景东.氧化应激与相关疾病及其作用机制[J].

沈阳医学院学报,2018,20:272-276.

- [2] XIA T S, LIN L Y, ZHANG Q Y, JIANG Y P, LI C H, LIU X Y, et al. *Humulus lupulus* L. extract prevents ovariectomy-induced osteoporosis in mice and regulates activities of osteoblasts and osteoclasts[J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27: 31-38.
- [3] XU W M, LIU X Y, HE X H, JIANG Y P, ZHANG J B, ZHANG Q Y, et al. *Bajitianwan* attenuates *D*-galactose-induced memory impairment and bone loss through suppression of oxidative stress in aging rat model[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 112992. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112992.
- [4] 夏天爽,丁卢颖,张嘉宝,李晓瑾,王果平,辛海量.啤酒花及其活性成分黄腐酚抗糖皮质激素性骨质疏松的作用研究[J]. *药学实践杂志*, 2021, 39: 221-225.
- [5] SUN X L, ZHANG J B, GUO Y X, XIA T S, XU L C, RAHMANN K, et al. Xanthohumol ameliorates memory impairment and reduces the deposition of  $\beta$ -amyloid in *APP/PS1* mice via regulating the mTOR/LC3 II and Bax/Bcl-2 signalling pathways[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73: 1230-1239.
- [6] SONG L G, LIU M L, ONO N, BRINGHURST F R, KRONENBERG H M, GUO J. Loss of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling causes cell fate shift of preosteoblasts from osteoblasts to adipocytes[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27: 2344-2358.
- [7] SIQUEIRA M F, FLOWERS S, BHATTACHARYA R, FAIBISH D, BEHL Y, KOTTON D N, et al. FOXO1 modulates osteoblast differentiation[J]. *Bone*, 2011, 48: 1043-1051.
- [8] IYER S, AMBROGINI E, BARTELL S M, HAN L, ROBERSON P K, DE CABO R, et al. FOXOs attenuate bone formation by suppressing Wnt signaling[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123: 3409-3419.
- [9] BAI X C, LU D, LIU A L, ZHANG Z M, LI X M, ZOU Z P, et al. Reactive oxygen species stimulates receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand expression in osteoblast[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 17497-17506.
- [10] ARAI F, MIYAMOTO T, OHNEDA O, INADA T, SUDO T, BRASEL K, et al. Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) receptors[J]. *J Exp Med*, 1999, 190: 1741-1754.
- [11] KERSCHAN-SCHINDL K, WENDLOVA J, KUDLACEK S, GLEISS A, WOLOSZCZUK W, PIETSCHMANN P. Serum levels of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) in healthy women and men[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008, 116: 491-495.
- [12] KONDO K. Beer and health: preventive effects of beer components on lifestyle-related diseases[J]. *Biofactors*,



- 2004, 22(1-4): 303-310.
- [13] 夏天爽, 刘晓燕, 蒋益萍, 李晓瑾, 王果平, 辛海量. 啤酒花经抗氧化途径减轻 $\text{A}\beta$ 损伤成骨细胞作用研究[J]. 药学实践杂志, 2021, 39: 509-514.
- [14] 林柳悦, 夏天爽, 蒋益萍, 李常惠, 秦路平, 辛海量. 啤酒花活性成分黄酮酚抗骨质疏松作用研究[J]. 药学实践杂志, 2018, 36: 219-223.
- [15] 夏天爽, 林柳悦, 蒋益萍, 张巧艳, 秦路平, 辛海量. 苦味酸类成分蛇麻酮和葎草酮对大鼠成骨细胞和破骨细胞的干预作用[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40: 25-30. XIA T S, LIN L Y, JIANG Y P, ZHANG Q Y, QIN L P, XIN H L. Intervening effects of lupulone and humulone in *Humulus lupulus* L. on osteoblasts and osteoclasts of rats[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40: 25-30.
- [16] 赵会晓, 张亚龙. 海马乙醇提取物对维A酸致骨质疏松模型小鼠骨密度及胫骨力学强度指标的影响[J]. 中医学报, 2020, 35: 1966-1970.
- [17] RYU B, QIAN Z J, KIM S K. Purification of a peptide from seahorse, that inhibits TPA-induced MMP, iNOS and COX-2 expression through MAPK and NF-kappaB activation, and induces human osteoblastic and chondrocytic differentiation[J]. Chem Biol Interact, 2010, 184: 413-422.
- [18] 秦路平, 蒋益萍, 薛黎明, 黄宝康. 防治骨质疏松的中药制剂及其制备方法: 103655670A[P]. 2014-03-26.
- [19] LIN, QIN L P, HAN T, WU Y B, ZHANG Q Y, ZHANG H. Inhibitory effects of *Morinda officinalis* extract on bone loss in ovariectomized rats[J]. Molecules, 2009, 14: 2049-2061.
- [20] XIA T S, DONG X, LIN L Y, JIANG Y P, MA X Q, XIN H L, et al. Metabolomics profiling provides valuable insights into the underlying mechanisms of *Morinda officinalis* on protecting glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. J Pharm Biomed Anal, 2019, 166: 336-346.
- [21] HE Y Q, ZHANG Q, SHEN Y, HAN T, ZHANG Q L, ZHANG J H, et al. Rubiadin-1-methyl ether from *Morinda officinalis* How. inhibits osteoclastogenesis through blocking RANKL-induced NF- $\kappa$ B pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 506: 927-931.
- [22] POLUMACKANYCZ M, SLEDZINSKI T, GOYKE E, WESOLOWSKI M, VIAPIANA A. A comparative study on the phenolic composition and biological activities of *Morus alba* L. commercial samples[J/OL]. Molecules, 2019, 24: 3082. DOI: 10.3390/molecules24173082.
- [23] LIU C, ZHU R, LIU H, LI L, CHEN B, JIA Q, et al. Aqueous extract of mori folium exerts bone protective effect through regulation of calcium and redox homeostasis via PTH/VDR/CaBP and AGEs/RAGE/Nox4/NF- $\kappa$ B signaling in diabetic rats[J/OL]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1239. DOI: 10.3389/fphar.2018.01239.
- [24] SUNGKAMANEE S, WATTANATHORN J, MUCHIMAPURA S, THUKHAM-MEE W. Antiosteoporotic effect of combined extract of *Morus alba* and *Polygonum odoratum*[J/OL]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 579305. DOI: 10.1155/2014/579305.
- [25] 成鹏, 白银亮, 胡彩莉, 连佛彦, 周海宇. 黄芪甲苷通过调控FoxO3a/Wnt2/ $\beta$ -catenin通路抑制去卵巢大鼠骨质疏松的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24: 161-166.
- [26] HUANG Y F, LU L, ZHU D J, WANG M, YIN Y, CHEN D X, et al. Effects of *Astragalus* polysaccharides on dysfunction of mitochondrial dynamics induced by oxidative stress[J/OL]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 9573291. DOI: 10.1155/2016/9573291.
- [27] 章细华, 朱成童. 老年性骨质疏松疼痛采用益肾骨汤治疗的临床效果分析[J]. 当代医学, 2015, 21: 154-155.
- [28] GUO W J, SHI K S, XIANG G H, LU D, DOU H C, XIE C L, et al. Effects of *Rhizoma Drynariae* cataplasm on fracture healing in a rat model of osteoporosis[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 3133-3139.
- [29] MU P Y, HU Y M, MA X, SHI J R, ZHONG Z D, HUANG L Y. Total flavonoids of *Rhizoma Drynariae* combined with calcium attenuate osteoporosis by reducing reactive oxygen species generation[J/OL]. Exp Ther Med, 2021, 21: 618. DOI: 10.3892/etm.2021.10050.
- [30] CHENG C F, LIN J C F, TSAI F J, CHEN C J, CHIOU J S, CHOU C H, et al. Protective effects and network analysis of natural compounds obtained from *Radix dipsaci*, *Eucommiae cortex*, and *Rhizoma drynariae* against RANKL-induced osteoclastogenesis *in vitro*[J/OL]. J Ethnopharmacol, 2019, 244: 112074. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112074.
- [31] 黄定根, 邓雪峰, 吴雅丽, 林泽金, 曾丽芬. 鱼腥草挥发油对去卵巢小鼠骨质疏松的预防作用及机制研究[J]. 中南药学, 2019, 17: 25-29.
- [32] 肖方骏, 陈树东, 栾继耀, 侯宇, 何坤, 林定坤. 丹参干预骨质疏松症: 网络药理学解释的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25: 772-778.
- [33] ZHANG H Y, ZHENG L, YUAN Z P. *Lycium barbarum* polysaccharides promoted proliferation and differentiation in osteoblasts[J]. J Cell Biochem, 2019, 120: 5018-5023.
- [34] LI F M, LI Q H, HUANG X Q, WANG Y T, GE C N, QI Y, et al. Psoralen stimulates osteoblast proliferation through the activation of nuclear factor- $\kappa$ B-mitogen-activated protein kinase signaling[J]. Exp Ther Med, 2017, 14: 2385-2391.
- [35] KIM H J, PARK K H, KIM D H, CHAE H J, SUNG G H, KIM Y O. *In vitro* assessments of bone microcomputed tomography in an aged male rat model supplemented with *Panax ginseng*[J]. Saudi J Biol Sci, 2018, 25:

- 1135-1139.
- [36] 姚琦,高宁阳,慈元,李志君. 中药独活激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对骨质疏松大鼠的作用[J]. 解剖科学进展, 2019, 25: 532-535, 539.
- [37] 范小春. 独活寄生汤加减治疗骨质疏松症腰痛 56 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2020, 12: 109-110.
- [38] 何玉琼,赵璐,沈焱,韩婷,张建花,辛海量,等. 淫羊藿苷对铁超载模型小鼠骨代谢的影响[J]. 药学报, 2018, 53: 1100-1107.
- [39] JIAO F, TANG W, WANG J, LIU D, ZHANG H, TANG D. Icariin promotes the repair of bone marrow mesenchymal stem cells in rabbit knee cartilage defects via the BMP/Smad pathway[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2022, 10: 691. DOI: 10.21037/atm-22-2515.
- [40] ZHANG Q, ZHAO L, SHEN Y, HE Y, CHENG G, YIN M, et al. Curculigoside protects against excess-iron-induced bone loss by attenuating Akt-FoxO1-dependent oxidative damage to mice and osteoblastic MC3T3-E1 cells[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9281481. DOI: 10.1155/2019/9281481.
- [41] 蒋益萍,夏天爽,张志伟,秦路平,张巧艳,薛黎明. 淫羊藿和仙茅有效部位配伍防治骨质疏松的代谢组学研究[J]. 药学服务与研究, 2018, 18: 326-331.
- [42] 郁桦,常萍,陈蓓旖,韦蓉,马丽娜,牛诗捷,等. 大豆异黄酮和牛初乳复合制剂对去卵巢大鼠骨质疏松症的改善及抗氧化作用[J]. 食品工业科技, 2019, 40: 284-291.
- [43] ZHAO L, WANG Y, WANG Z J, XU Z, ZHANG Q Y, YIN M. Effects of dietary resveratrol on excess-iron-induced bone loss via antioxidative character[J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26: 1174-1182.
- [44] DEVINE A, HODGSON J M, DICK I M, PRINCE R. Tea drinking is associated with benefits on bone density in older women[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86: 1243-1247.
- [45] PARK Y H, HAN D W, SUH H, RYU G H, HYON S H, CHO B K, et al. Protective effects of green tea polyphenol against reactive oxygen species-induced oxidative stress in cultured rat calvarial osteoblast[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2003, 19: 325-337.
- [46] PUEL C, QUINTIN A, MATHEY J, OBLED C, DAVICCO M J, LEBECQUE P, et al. Prevention of bone loss by phloridzin, an apple polyphenol, in ovariectomized rats under inflammation conditions[J]. *Calcif Tissue Int*, 2005, 77: 311-318.
- [47] BU S Y, LERNER M, STOECKER B J, BOLDRIN E, BRACKETT D J, LUCAS E A, et al. Dried plum polyphenols inhibit osteoclastogenesis by downregulating NFATc1 and inflammatory mediators[J]. *Calcif Tissue Int*, 2008, 82: 475-488.
- [48] DOMAZETOVIC V, MARCUCCI G, FALSETTI I, BILIA A R, VINCENZINI M T, BRANDI M L, et al. Blueberry juice antioxidants protect osteogenic activity against oxidative stress and improve long-term activation of the mineralization process in human osteoblast-like SaOS-2 cells: involvement of SIRT1[J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9: 125. DOI: 10.3390/antiox9020125.
- [49] ZHANG J Q, XUE X L, QIAO Y Q, LI D Q, WEI Q, ZHANG F S, et al. Astragaloside IV extends lifespan of *Caenorhabditis elegans* by improving age-related functional declines and triggering antioxidant responses[J]. *Rejuvenation Res*, 2021, 24: 120-130.
- [50] 徐鑫,胡奎,薛雪梅,胡隽,尹超,王伦,等. 川续断总皂苷对大鼠成骨细胞增殖、分化及 *OPG/RANKL* mRNA 表达的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20: 12-15.
- [51] KE K, LI Q, YANG X F, XIE Z J, WANG Y, SHI J, et al. Asperosaponin VI promotes bone marrow stromal cell osteogenic differentiation through the PI3K/AKT signaling pathway in an osteoporosis model[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35233. DOI: 10.1038/srep35233.
- [52] 周佳伟,黄琦. 人参皂苷通过 Nrf2/ARE 信号通路发挥抗氧化应激作用的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34: 2745-2747.
- [53] PENG M X, JIANG G, HE S Q, TANG C X. Effects of ginsenoside Rg3 on bone loss, bone mineral density and osteoclast number in glucocorticoid-induced osteoporosis rats, and the likely mechanism of action[J]. *Trop J Pharm Res*, 2020, 19: 811-815.
- [54] 林燕平,黄佳纯,陈桐莹,马江涛,郭海威,汪悦东,等. 绞股蓝皂苷减轻  $H_2O_2$  诱导大鼠成骨细胞氧化应激损伤的机制[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24: 3649-3653.
- [55] 王雨,苗永霸,王银,张春,苗珍花. 枸杞多糖含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞成骨诱导过程及 Wnt 信号通路的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39: 525-529, 482.
- [56] 唐仕荣,巫永华,刘恩岐,张建萍,吴俊霖. 枸杞多糖的提取分级及其氧自由基清除能力分析[J]. 食品科技, 2018, 43: 251-256.
- [57] ZENG G F, ZHANG Z Y, LU L, XIAO D Q, XIONG C X, ZHAO Y X, et al. Protective effects of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide on ovariectomy-induced bone loss in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136: 224-229.
- [58] 史平,朱薇,李晓鸣. 锁阳多糖对去卵巢大鼠骨质疏松的改善作用[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37: 2360-2363.

[本文编辑] 尹茶